

ANNEE 1968

No

1028

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

par

Jacques COFFINIER

né le 10 juin 1939 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TORULOSE MENINGEE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION :

CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Président : Monsieur le Professeur VIC-DUPONT.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0005

ANNEE 1968

No

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

par

Jacques COFFINIER

né le 10 juin 1939 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TORULOSE MENINGEE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION :

CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Président : Monsieur le Professeur VIC-DUPONT.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	GABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — — (Pitié)	DOMART (A.)
— — — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phthisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur VIC-DUPONT

Professeur de Clinique de Réanimation Médicale
Médecin Chef du Centre de Réanimation de l'Hôpital
Claude Bernard

qui nous a confié le sujet de cette thèse
et nous a fait le grand honneur d'en ac-
cepter la présidence.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre
gratitude et de notre profond respect.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur ROUX

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Doyen BROUET

Monsieur le Docteur PESTEL

Monsieur le Professeur SERINGE

Monsieur le Professeur MACREZ

Les mycoses du système nerveux central sont des maladies rares bien que leur fréquence semble avoir beaucoup augmenté et ceci en raison des thérapeutiques modernes.

La cryptococcose est la mycose du système nerveux central qui est la plus fréquemment rencontrée = elle réalise une méningo encéphalite subaiguë ou chronique dont l'allure clinique est sensiblement identique à celle de la méningite tuberculeuse et dont le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct ou à la culture du liquide céphalo rachidien.

La découverte de l'amphotéricine B a transformé le pronostic de cette affection autrefois constamment fatale.

RAPPEL HISTORIQUE

- En 1894 Busse et Buschke observent à l'autopsie d'une femme de trente ans une lésion gommeuse du tibia contenant un organisme levuriforme qu'ils dénomment "Saccharomyces Louis".
- En 1895, Curtis isole d'une tumeur de la hanche une levure pathogène qu'il nomme "Saccharomyces cutaneustumefaciens".
- En 1902 ~~Hanseman~~ rapporte à l'autopsie d'un cas de méningite la présence de levures et de petits kystes au niveau des méninges.
- En 1910, première observation de cryptococcose méningée diagnostiquée avant la mort par Verse qui la nomme "Blastomycose européenne". Peu après, Stoddard et Cuttles publient deux cas de méningite causée par "Torula histolytica".
- A mesure que passent les années les observations se font plus nombreuses ainsi que les dénominations de l'agent.

Actuellement on a regroupé sous les noms de Cryptococcus néoformans ou Torulopsis néoformans les diverses dénominations de la levure, sous les noms de Torulose, Cryptococcose ou Maladie de Busse et Buschke les dénominations diverses de la maladie auparavant utilisées.

- En 1955 l'isolement de l'Amphotéricine B par Gold, Stout, Pagano, Donovanick et collaborateurs, à partir d'un Streptomyces du sol vénézuélien inaugure l'ère thérapeutique.

Observation de Madame MA... Simone

Agée de 48 ans, employée de bureau.

L'histoire de la maladie de Madame MA.... débute au cours du mois d'août 1965. L'interrogatoire de la malade est assez difficile au cours de sa première hospitalisation et ses réponses sont très évasives : c'est donc essentiellement l'interrogatoire de l'entourage qui permettra de connaître le déroulement des faits :

Au cours du mois d'Août 1965, alors que Madame M. est en vacances elle constate un matin, au réveil, l'apparition d'un oedème facial, bilatéral, erythémateux et prurigineux, s'arrêtant à la base du cou. L'évolution de cet oedème dure quinze jours et il disparaît aussi brutalement qu'il était apparu.

A partir de cette période commence à se manifester un fléchissement de l'état général associant une asthénie, une anorexie et un amaigrissement progressif.

Au début du mois de septembre, alors que Madame M... a regagné Paris et repris son travail apparaissent de nouveaux troubles : il s'agit de troubles de langage parlé : oubli du vocabulaire d'une part, substitution de mots d'autre part. Ces anomalies sont alors peu fréquentes, ignorées par la malade et constatées seulement par son entourage. La malade ne présente pas de troubles du comportement et continue l'exercice de ses activités professionnelles.

Au cours du mois de septembre 65 apparaissent également des céphalées occipitales, sans prédominance plus marquée d'un côté, se manifestant le matin au réveil, s'estompant dans la journée puis reparaissant le soir.

Le mois d'octobre 65 est marqué par la survenue de troubles visuels bilatéraux à type de "mouches volantes". Les céphalées persistent ne s'accompagnant pas de nausées, ni de vomissements. Mais des "sensations vertigineuses" apparaissent, au nombre de deux à trois par jour, durant deux à trois secondes pendant lesquelles Madame M... "sent tout tourner autour d'elle", et "reste immobile de peur de tomber".

Au cours des semaines qui suivent se produit une aggravation lentement progressive, permettant cependant la poursuite des activités professionnelles.

Le 3 janvier 1966 Madame M... doit cesser de travailler gênée par la survenue d'une diplopie horizontale. Au cours du mois de janvier 66 l'entourage de la malade assiste à une aggravation nette et progressive :

- Troubles du langage parlé : oubli de mots et substitution de mots rendant impossible la construction de phrases correctes mais il n'y a cependant pas de jargonophasie.

- Alexie verbale : la malade lit mais "ne comprend pas ce que cela veut dire".

- En outre, troubles du calcul : Madame M... se trompe en comptant, confond les billets de dix et cinquante francs et n'admet son erreur évidente qu'après de longues explications.

Cette aggravation est suivie, fin février 1966, d'une très nette amélioration : disparition presque complète des troubles du langage parlé; il ne subsiste qu'un oubli de mots de temps à autre. Les troubles de la compréhension du langage écrit ont également disparu; la malade lit regarde la télévision et comprend parfaitement, dit l'entourage.

A aucun moment il n'y a eu de troubles de la conscience ni de troubles du comportement de type apraxique.

Il faut signaler l'apparition depuis le début de février 1966 d'une discrète asymétrie faciale, et noter, d'autre part que depuis le début des premiers troubles la malade a maigri d'environ sept kilogs en sept mois.

Le 3 avril 1966 Madame M... est admise dans le service du Professeur Lhermitte :

Dans les antécédents on relève :

- un séjour à Berck dans l'enfance pour rachitisme.
- En 1950 la biopsie d'un ganglion sous angulo maxillaire droit dont le résultat n'est pas connu.
- La survenue d'une adénopathie sus claviculaire droit il y a trois à cinq ans pour laquelle Madame M... est allée consulter à l'Hôpital Saint Louis dans le service du Professeur Jean Bernard. Les examens de sang et de moelle osseuse étaient normaux.

Myélogramme de Madame M... le 31.1.1966 (voir page suivante)

Un adénogramme avait également été pratiqué le 24.1.1966.

Adénogramme par ponction sus claviculaire droite :

- Lymphoblastes 10 %
 - Lymphocytes 90 %
- Frottis lymphocytaire non spécifique.

Enfin une lymphographie avait été effectuée le 25.2.1966.

" Lymphographie par voie pédieuse bilatérale montrant des réseaux iliaques normaux des deux côtés.

Les réseaux lombaires des deux côtés montrent des lymphatiques refoulés autour de ganglions volumineux particulièrement à droite. Le canal thoracique est normal.

Les clichés de contrôle confirment l'existence d'une atteinte ganglionnaire sur les chaînes iliaques primitive gauche et lombaires des deux côtés. Ces ganglions pathologiques sont volumineux, très mal opacifiés et d'aspect fantomatique; certains d'entre eux, à gauche surtout présentent des images lacunaires.

Enfin il existe des ganglions sains au milieu de chaînes envahies. Tous ces éléments sont en faveur d'un diagnostic de maladie de Hodgkin bien qu'il n'y ait là aucun élément absolument spécifique".

A l'examen pratiqué à l'entrée dans le service du Professeur Lhermitte :

L'examen neurologique montre les signes essentiels :

- Marche normale
- Pas de troubles de l'équilibre
- Discrète hypertonie au membre inférieur droit
- Force musculaire normale aux quatre membres
- Les réflexes ostéo tendineux sont présents, bilatéraux et symétriques aux membres supérieurs. Il existe une diminution des réflexes rotulien et achilléen droits
- Le réflexe masséterin est normal, de même que le réflexe naso palpébral
- Le réflexe cutané plantaire droit est en extension
- Les réflexes cutanés abdominaux sont présents
- Il n'existe pas de troubles de la sensibilité superficielle et profonde
- L'étude de la coordination est normale
- L'examen des paires crâniennes ne montre pas de baisse de l'acuité visuelle. Mais il existe une diplopie dans le regard externe vers la gauche. Les pupilles sont normales, symétriques. Le réflexe photomoteur est présent. La sensibilité cornéenne est normale. Le réflexe nauséeux est présent. La contraction du voile du palais est présente, le réflexe du voile est absent.

Il existe une petite asymétrie faciale : le pli nasogénien est moins marqué à droite qu'à gauche.

Le reste de l'examen somatique tant pulmonaire, cardiaque, qu'abdominal est normal, à l'exception de la masse ganglionnaire sus claviculaire droite déjà signalée.

Au total il s'agit donc d'une femme de 48 ans chez qui sont apparus progressivement depuis la fin du mois d'Août 55 :

- des troubles du langage s'aggravant jusqu'au 15 février 66 puis s'améliorant rapidement ensuite.
- des céphalées discrètes depuis plusieurs mois sans nausées ni vomissements, qui ont regressé spontanément
- une diplopie horizontale
- un oedème papillaire bilatéral découvert récemment à l'examen du fond d'oeil.

Devant cet ensemble la première hypothèse envisagée est alors celle d'une formation expansive, encore que l'amélioration des troubles du langage et la disparition des céphalées semble tout à fait surprenante.

Les examens complémentaires alors pratiqués montrent :

- Hémogramme : 4.220.000 Globules rouges
6.200 Globules blancs dont 83 % de polynucléaires
neutrophiles
12 % de lymphocytes
5 % de monocytes
- Vitesse de sédimentation : 10 mm à la 1ère heure, 25 mm à la deuxième
heure.
- La ponction lombaire montre un liquide clair hypertendu où le labora-
toire trouve :

cytologie : 203 éléments /mm³

98 % de lymphocytes

2 % de polynucléaires

Bactériologie : Pas de germes à l'examen direct

Recherche de bacilles acido-alcool résistants =
négative

La culture sur milieu de Loewenstein sera négative

Chimie : Protéines : 0,85 g ‰
 Glucose : 0,15 g ‰
 NaCl : 6,75 g ‰

Le benjoin colloïdal floccule dans les tubes 6, 9, 10, 11.

- Les clichés pulmonaire et du crâne sont normaux
- Les tomographies pulmonaires sont normales
- L'électroencéphalogramme montre :

" Tracé dysrythmique dans son ensemble présentant sous hyperpnée des anomalies lentes relativement discrètes au niveau de la région temporale gauche".

- La gamma encéphalographie est normale
- L'échoencéphalogramme ne montre pas de déplacement des structures médianes.

- L'artériographie carotidienne gauche, ne montre pas de déplacement : la cérébrale antérieure est sur la ligne médiane. Mais il existe une dilatation ventriculaire.

- Les examens ophtalmologiques montrent :
- le 4.3.66 : Oedème papillaire bilatéral. Artères très grêles, veines peu dilatées. Croisement. Pas d'hémorragies. Hyperhémie papillaire TACR 45 mm Hg à Droite, 50 mm Hg à gauche.
- le 6.3.66 : Oedème papillaire ++ véritable champignon papillaire (OD et OG) avec quelques hémorragies péripapillaires. Pas de turgescence veineuse marquée. Parésie du VI gauche.
- le 18.3.66 : L'acuité visuelle aurait diminué par rapport au premier examen 7/10 à droite 6/10 à gauche non améliorable.
 Pas de scotome central
 Parésie du VI gauche avec diplopie au verre rouge.
 FO : l'oedème papillaire a progressé depuis l'examen précédent. A noter l'absence de turgescence veineuse, la présence d'une seule hémorragie en coup d'ongle, à droite, parapapillaire.
 TACR 55 mm Hg à droite, 50 mm Hg à gauche.

- Parmi les autres examens pratiqués :

- L'urée sanguine est à 0,36 g/l
- La glycémie est à 1,15 g/l
- La calcémie est à 102 mg/l, la calciurie à 194 mg/l, 310 mg/24h
- La réaction de Bordet Wasserman est négative
- Le culot urinaire est normal
- Les résultats de l'électrophorèse montrent :

Protides totaux : 70 g/litre

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = \frac{40}{30} = 1,35$$

Albumine : 57 %

α_1 globuline : 3 %

α_2 globuline : 11 %

β globuline : 19 %

γ globuline : 10 %

Soit une discrète augmentation des β globulines et une baisse modérée des γ globulines.

Et fait important la cuti réaction à la tuberculine est négative ainsi que l'intradermo réaction à 50 unités.

Il faut également signaler que depuis le début de l'hospitalisation la température est en permanence à 38°

Devant ces résultats, le diagnostic de formation expansive intracérébrale est éliminé et l'hypothèse d'une sarcoïdose est envisagée. En faveur de ce diagnostic militent plusieurs arguments :

- La notion d'une adénopathie ancienne sous angulo maxillaire droite
- La présence actuelle d'une adénopathie rétro-claviculaire droite
- Les données de la lymphographie montrant des ganglions dont l'aspect serait évocateur d'une maladie réticulaire.

- L'évolution lente de la maladie ganglionnaire dont le début remonte à quinze ans, élimine une réticulose maligne
- La négativité des réactions cutanées à la tuberculine, argument important
- Enfin l'hypoglycorrhachie qui serait pour certains évocatrice de sarcoïdose (Colover en 1948, Pennel en 1951).

Par contre, s'opposent au diagnostic :

- La brièveté de l'évolution des éléments cutanés du début : oedème du visage érythémateux et prurigineux qui a disparu en quinze jours.
- L'absence de localisation médiastino pulmonaire
- L'hémogramme ne montre pas de leucopénie modérée avec monocytose comme on peut en voir dans certains B.B.S.
- La protidémie n'est pas augmentée, il n'y a pas d'hypergamma globulinémie qui peuvent parfois s'observer.
- Enfin la calcémie et la calciurie sont normales.

L'élément important reste la biopsie du ganglion rétroclaviculaire.

Le 22.3.1966, la biopsie est pratiquée et dans l'hypothèse d'une sarcoïdose la malade reçoit un traitement de Prednisone à raison de quarante milligrammes par jour.

Le 1er avril 1966 l'apparition de signes méningés fait pratiquer une nouvelle ponction lombaire et l'examen du liquide céphalo rachidien objective la présence de 22 lymphocytes par millimètre cube et la présence de nombreuses levures.

La décision est alors prise de transférer la malade à l'Hôpital Claude Bernard dans le service du Professeur Mollaret :

A l'examen à l'entrée on note :

- une raideur méningée avec signe de Kernig à 60 %
- une hypertonie du membre inférieur droit

- L'absence de troubles de la sensibilité
- Des réflexes ostéo-tendineux présents et symétriques aux membres supérieurs, diminués au membre inférieur droit.
- Un réflexe cutané plantaire en extension à droite.

Le reste de l'examen est normal; l'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale, le pouls est régulier, rythmé à 80, la tension artérielle est à 12-7, le foie est de volume normal, la rate n'est pas perçue, les aires ganglionnaires sont libres, la courbe thermique oscille autour de 37°.

La ponction lombaire alors pratiquée ramène un liquide opalescent dans lequel l'examen objective la présence de très nombreuses levures capsulées ayant la morphologie de *Cryptococcus* néoformans, sans réaction cellulaire. L'albuminorachie est à 0,20 g/l. La glycorachie est abaissée, inférieure à 0,10 g/l.

D'autre part l'hémogramme montre la présence de 4.360.000 GR, 8.200 GB dont 90 % de polynucléaires neutrophiles. L'urée sanguine est à 0,60 g/l, la glycémie à 1,15 g/l.

Immédiatement est entrepris un traitement par l'Amphotéricine B en perfusion intra veineuse dans 500 ml de sérum glucosé à 50 ‰ en commençant par doses faibles qui seront augmentées progressivement ensuite. Ainsi les deux premiers jours la malade reçoit 5 mg d'Amphotericine puis les doses sont progressivement élevées de 5 mg atteignant 10 mg le 3e jour, 15 mg le 4e jour, 20 mg le cinquième jour, 25 mg le sixième jour.

Le 12.4.66 après une semaine de traitement, alors que les doses d'Amphotericine atteignent 30 mg, l'état de la malade s'est aggravé progressivement. Il existe alors :

- une désorientation temporo-spatiale
- une incompréhension des ordres
- des troubles de langage
- La céphalée ne parait pas avoir augmenté mais la raideur méningée est plus importante avec signe de Kernig à 45°.

- Il existe un signe de Babinski droit, des réflexes tendineux vifs, une hypertonie bilatérale, une exagération de la sensibilité à la pique, une douleur à la pression des masses musculaires
- Une incontinence d'urine est apparue.

Le 13.4.66, la température qui s'était élevée les jours précédents à 38°5 ne dépasse plus maintenant 37°5 mais l'absence d'amélioration des signes neurologiques conduit à entreprendre parallèlement au traitement par voie générale un traitement intra rachidien à raison de 0,5 mg d'amphotéricine par injection.

Le 15.4.66 L'injection intra-rachidienne d'amphotéricine est renouvelée. La même jour la néphrotoxicité de l'amphotéricine se manifeste, objectivée par le dosage d'urée sanguine élevée à 1,05 g/l (avec urée urinaire à 16 g/24 heures). Les perfusions d'amphotéricine sont donc suspendus momentanément et reprises quatre jours plus tard, le taux d'urée sanguine s'étant abaissée à 0,75 g/l.

Jusqu'au 25.4.66 l'état de la malade demeurera sensiblement identique : Conscience très altérée, signes méningés importants, signe de Babinski bilatéral, réflexes vifs, incontinence d'urine.

L'examen ophtalmologique du 23.4.66 révèle une aggravation de l'odème papillaire prédominant à droite, une paralysie des deux VI.

Les examens du liquide céphalo rachidien montrent la présence de nombreuses levures, d'une albuminorachie, d'une hypoglycorachie.

La malade a, jusqu'à cette date reçu 210 mg d'Amphotéricine en perfusion et 1,5 mg par voie intra rachidienne.

A partir de cette époque s'amorce une amélioration que va se poursuivre progressivement, la plupart des signes neurologiques disparaissent en deux semaines environ à l'exception d'une parésie du VI gauche qui sera plus longue à regresser. La température demeure normale.

Les perfusions d'amphotéricine sont poursuivies, atteignant 50 mg par perfusion intra veineuse, dose qui ne sera jamais dépassée par la suite. Les injections intra rachidiennes de 0,5 mg sont également poursuivies. Les examens du liquide céphalo rachidien montrent que les cryptocoques sont encore présents mais rares.

La poursuite du traitement s'effectue sous contrôle de la fonction rénale et contrôle du liquide céphalo rachidien, l'état général s'améliore : la courbe pondérale croît progressivement.

Le tracé électroencéphalographique du 28 juillet 1966 est sensiblement normal.

En août 1966 apparaissent des phénomènes d'intolérance : chaque injection est suivie de céphalées et d'un clocher thermique à 39°5 et plus.

En décembre 66 et janvier 67 : le liquide céphalorachidien ne contient pas de cryptocoques et contient une vingtaine d'éléments. Les cultures sont stériles. La glycorachie remonte. L'albuminorachie reste élevée.

La malade a reçu à cette époque les doses totales de 3 g par voie veineuse et 8 mg, par voie rachidienne d'amphotericine.

L'état général est très amélioré : courbe thermique stable à 37°; reprise de poids d'environ 10 kg depuis le début du traitement.

Un bilan ophtalmologique pratiqué le 24 décembre 1966 montre une nette amélioration : augmentation de l'acuité visuelle à 4/10 à droite et 5/10 à gauche. FO : Papilles pales, éburnées; aucune lésion choroïdienne. A la lampe à fente aucun essainage vitréen comme on peut en voir parfois au cours des toruloses. Pas de parésie oculo-motrice. Pas de déviation spontanée au verre rouge. Sensibilité cornéenne normale.

Au début du mois de février 1967 les perfusions alors administrées au rythme d'une perfusion de 50 mg tous les six jours doivent être espacées en raison d'une élévation de l'urée sanguine et de l'apparition d'oedèmes des membres inférieurs, bilatéraux, blancs mous, indolores, peu importants. Ces phénomènes sont transitoires et les perfusions sont reprises ensuite au rythme d'une perfusion tous les dix jours environ.

Le bilan rénal pratiqué fin février montre :

Culot urinaire : cytologie normale, culture stérile

Urée sanguine : 0,60 g/l, urée urinaire : 18 g/litre

H L M : 200 leucocytes/minutes. Pas d'hématies

Recherche de streptocoque hémolytique : négative

Les examens du liquide céphalo rachidien montrent au cours du mois de février la présence de rares cryptocoques ainsi qu'une remontée des éléments. L'état général reste très bon.

Le 16 mars, étant donné le bon état général, la prise de poids régulière, la malade peut quitter le service. Le traitement s'élève alors à la dose totale de 3,350 g par voie veineuse et 10,5 mg d'amphotéricine par voie rachidienne.

De Mars à juillet 67 le traitement est poursuivi selon les mêmes modalités : Tous les dix jours, Madame M... est hospitalisée pendant 24 heures pour recevoir une perfusion intra veineuse de 50 mg et une injection intra rachidienne de 0,5 mg d'amphotéricine. Ces injections sont suivies d'un clocher thermique à 39°-40° transitoire, de céphalées, qu'une prémédication tente de limiter.

Les différents examens du liquide montrent par intermittences la présence de rares cryptocoques, les cultures sont stériles. L'albuminorachie reste élevée au dessus de 0,50 g/l. La glycorachie oscille autour de 0,40 g/l.

Le 31 juillet 67 les doses totales s'élèvent à 4 g d'amphotéricine par veineuse et 16,50 mg par voie rachidienne.

De juillet 1967 à juillet 1968 le traitement est poursuivi suivant les mêmes modalités : Tous les examens du liquide sont négatifs; aucun cryptocoque n'est retrouvé à l'examen direct et les cultures sur milieux enrichis et sur milieu de Sabouraud sont toutes négatives.

Le nombre des éléments diminue progressivement pour atteindre dans les derniers prélèvements un taux oscillant entre 0,5 et deux éléments.

L'albuminorachie a décru et les derniers dosages sont entre 0,20 et 0,40 g/l. La glycorachie s'est élevée et se maintient entre 0,40 et 0,55 g/l. Le taux de Cl^- qui était à 108 milliéquivalents au début de l'évolution est maintenant à 125 milliéquivalents.

Les doses totales reçues jusqu'au 5 juillet 68 s'élèvent à 5,300 g d'amphotéricine par voie veineuse et 30 mg par voie rachidienne.

L'examen neurologique et l'examen somatique sont normaux.

Les réactions cutanées à la tuberculine, cuti et intradermoréaction à cinquante unités sont toujours négatives. (Cette négativité des réactions cutanées à la tuberculine a été constatée dans un certain nombre d'observations relevées dans la littérature mondiale.

Du 5 juillet au 17 septembre 1968 Madame M... a été hospitalisée pendant 48 heures toutes les trois semaines pour recevoir son traitement.

Au cours de cette période les examens du LCR ont montré que le liquide était toujours stérile, sans réaction cellulaire que l'albuminorachie restait normale entre 0,30 et 0,50 g/l, que la glycorachie était à 0,40 g/l et que la pression partielle d'oxygène oscillait autour de 30 mm Hg.

Au point de vue rénal la tolérance continuait d'être parfaite avec une urée sanguine demeurant entre 0,30 et 0,50 g/l.

A la date du 17 septembre 1968 la dose totale d'amphotéricine reçue s'élevait à 5 g 450 par voie veineuse, à 31,5 mg par voie rachidienne.

LES PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

Le tableau clinique habituellement réalisé est celui d'une méningo-encéphalite subaiguë ou chronique dont l'installation est lente et progresse en quelques mois, voir plus.

Le premier signe et le plus constant est la céphalée qui reste parfois longtemps isolée. Des nausées et des vomissements viennent s'y adjoindre. L'altération de l'état général est assez importante, contrastant avec la pauvreté des signes infectieux. Il existe fréquemment une obnubilation, une désorientation, un syndrome confusionnel. Il faut noter également la fréquence des troubles oculaires : photophobie, diplopie, strabisme.

L'examen neurologique montre la présence d'un syndrome méningé d'intensité variable associant raideur de la nuque, signe de Kernig. L'examen du fond d'oeil montre fréquemment un oedème papillaire.

L'étude du liquide céphalo-rachidien montre une réaction cellulaire faite de lymphocytes, une hyperalbuminorachie, une hypoglycorachie.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du cryptococcus néoformans à l'examen direct ou à la culture sur milieu de Sabouraud du liquide céphalo-rachidien.

Devant un tel tableau un certain nombre d'étiologies peuvent être envisagées avant la découverte du cryptococcus néoformans dans le liquide céphalo-rachidien.

L'argument de fréquence fait envisager en premier lieu une méningite tuberculeuse et l'on retrouve dans la littérature mondiale un nombre assez

important de cas où les malades ont reçu un traitement antituberculeux avant que la mise en évidence du cryptocoque dans le liquide céphalo-rachidien ne vienne redresser le diagnostic.

Dans le cas de Madame M. le déroulement des faits pouvait conduire à ce diagnostic : en effet le début progressif par une altération de l'état général associant asthénie, anorexie, amaigrissement puis l'installation de céphalées, de troubles neurologiques et de troubles psychiques augmentant progressivement d'intensité jusqu'à l'apparition de signes méningés francs, étaient en faveur d'un tel diagnostic de même que les résultats de la première ponction lombaire qui montrait un liquide clair hypertendu ou l'étude cytologique révélait une hypercytose faite de lymphocytes et ou l'étude chimique objectivait une hyperalbuminorachie et une hypoglycorachie. Mais un certain nombre d'éléments venaient infirmer cette hypothèse : l'absence d'antécédents tuberculeux, la négativité constante des réactions cutanées à la tuberculine (mais dans certaines tuberculoses disséminées, la cuti-réaction peut être négative), l'aspect normal des clichés et des tomographies pulmonaires, la négativité des recherches des bacilles acido-alcool résistants à l'examen direct et aux cultures du liquide céphalo-rachidien et enfin la découverte des levures dans ce même liquide.

Un autre diagnostic ensuite envisagé au cours du début de la maladie fut celui de néoformation intra cérébrale que pouvait suggérer l'apparition chez une femme de quarante huit ans de troubles du langage progressivement croissant, de céphalées, d'une diplopie, d'un oedème papillaire bilatéral à l'examen du fond d'oeil. Mais les examens pratiqués afin de confirmer ce diagnostic : gamma encéphalographie, échoencéphalogramme, artériographie carotidienne étaient strictement normaux.

Les plus grands problèmes diagnostiques furent posés par l'hypothèse d'une sarcoïdose méningée : en faveur de cette étiologie militaient un certain nombre d'arguments :

- la notion d'une adénopathie ancienne sous angulo-maxillaire droite,
- la présence actuelle d'une adénopathie rétro-claviculaire droite,

- les données de la lymphographie montrant des ganglions pathologiques sur les chaînes iliaque primitive gauche et lombaires des deux côtés.
- l'évolution lente de la maladie ganglionnaire dont le début remonte à quinze ans éliminant une réticulose maligne.
- La négativité des réactions cutanées à la tuberculine , argument important,
- Enfin, l'hypoglycorachie sur la fréquence et la valeur de laquelle ont insisté certains auteurs (COLOVER en 1948, PENNEL en 1951),
- La notion d'éléments cutanés au début.

Inversement s'opposent au diagnostic de sarcoïdose :

- La brièveté de l'évolution des éléments cutanés du début : l'œdème érythémateux et prurigineux de la face a en effet disparu en deux semaines.
- L'absence de localisation médiastino-pulmonaire.
- L'hémogramme ne montrant pas de leucopénie modérée avec monocytose comme on peut en voir dans certains BBS.
- La protidémie normale : on ne constate pas ici d'hyperprotidémie avec hypergammaglobulinémie comme dans certains sarcoïdoses.
- La calcémie et la calciurie sont normales.
- Enfin, l'élément essentiel reste la biopsie du ganglion rétro-claviculaire qui ne confirmera pas ce diagnostic : l'étude de la pièce montre :

"Perte de l'architecture folliculaire. Ganglion très scléreux. Plusieurs petits vaisseaux sont également scléreux. On remarque une petite zone de nécrose sans réaction limitrophe. De plus réticulose notable surtout par endroits où l'on trouve des histiocytes grands et clairs. Pas de monstruosité nucléaires, ni de mitoses. Pas de granulome.

Sur les colorations spéciales (PAS) il a été longuement recherché des cryptocoques. Certaines petites taches arrondies colorées en rouge rappellent les cryptocoques mais leur capsule n'est jamais visible. Il persiste un doute sur la présence de cryptocoques dans le ganglion examiné".

On ne retrouve pas là l'aspect du nodule épithélioïde caractéristique de la maladie de Besnier Boeck Schaumann.

Il faut signaler qu'en janvier 1968 une nouvelle biopsie a été effectuée sur cette masse ganglionnaire sus claviculaire droite, en voici les conclusions :

"Il s'agit selon toute apparence d'une adénite subaiguë très productive ayant des caractères macrophagiques très accentués qui pourraient faire évoquer l'hypothèse d'une lésion liée à la résorption de perfusions veineuses médicamenteuses abondamment répétées. Il n'y a pas de lésions inflammatoires spécifiques, pas de cryptocoques dans ces ganglions.

Les cultures sur milieu ordinaire montreront la présence d'un staphylocoque blanc, vraisemblable souillure. Les cultures sur milieu de Loewenstein et sur milieu de Sabouraud seront négatives.

Parmi les autres étiologies que l'on peut envisager devant un tel tableau clinique il faut signaler la possibilité d'une brucellose méningée dont le diagnostic peut être difficile si la phase septicémique a été fruste ou latente et par conséquent méconnue, la localisation méningée paraissant alors primitive : elle réalise une méningite subaiguë pseudo-tuberculeuse avec un liquide qui est le siège d'une hypercytose faite de lymphocytes et d'une hyperalbuminorachie. Des signes encéphaliques peuvent venir s'y associer réalisant un syndrome méningo-encéphalique dont les symptômes sont variés et parmi lesquels il faut insister sur la surdité labyrinthique avec acouphènes, vertiges, troubles de l'équilibre qui semble fréquents. En l'absence de notion de contagion ou de profession exposée, le diagnostic peut présenter de grandes difficultés.

Parmi les mycoses du système nerveux central la cryptococcose est la plus fréquente. Les candidoses sont moins fréquentes et l'atteinte du système nerveux central par le candida succède toujours à une septicémie à partir d'une localisation primitive. Elle survient sur un terrain particulier : sujets débilités, diabétiques, nourrissons et surtout après un traitement antibiotique au long cours.

Les mycoses exotiques qui groupent l'histoplasmosse, la coccidiofomycose, les blastomycoses peuvent être également responsables d'atteintes nerveuses mais celles-ci sont très rares et ne surviennent qu'au cours de formes graves et disséminées : elles ne réalisent jamais une atteinte nerveuse isolée.

LE TERRAIN

Le terrain de terrain est important dans l'apparition d'une tumeur mélangée : en effet cryptococcose ostéométabolique, bien que largement répandue dans la nature, n'est pathogène que pour un très petit nombre de sujets. Une forte proportion de malades se caractérisent par une anomalie du système réticulo-endothélial : leucémies, maladie de Hodgkin, lymphosarcome, leucémie, il s'agit donc le plus souvent d'une affection maligne et en particulier de la maladie de Hodgkin qui est la plus fréquemment rencontrée.

L'administration de corticoïdes est à retenir comme un facteur prédisposant à la maladie, ou déclenchant une poussée d'une tumeur évoluant presque là sur un mode aigu : ainsi dans l'observation de Madame M on constate que l'apparition de signes mélangés francs succède à l'administration de Prednisone destinée à traiter la leucémie alors envisagée.

On retrouve dans la littérature médicale un nombre important d'observations de tumeurs survenant chez des patients traités pendant une période plus ou moins longue par les corticoïdes et peut être une maladie de Hodgkin ou une autre affection.

LITTMAN en étudiant le sérum de six malades atteints de cryptococcose a constaté que quatre d'entre eux se caractérisaient par des taux très bas de gammaglobulines. Ces quatre malades furent traités par l'amphotéricine B en association avec des gammaglobulines avec pour résultat trois guérisons complètes et un décès avant cure complète d'amphotéricine B.

Il semble donc que l'anomalie cryptococcique survienne sur un terrain particulier, frappant généralement des sujets atteints d'affections qui altèrent la capacité de l'individu de former des gammaglobulines nécessaires à sa défense.

LE DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Il est essentiel : le diagnostic de cryptococcose repose sur la mise en évidence du *Cryptococcus neoformans* dans le liquide céphalo rachidien à l'examen direct ou à la culture.

L'examen direct du culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien dans une goutte d'encre de Chine diluée au tiers découvre des éléments levuriformes arrondis, d'un diamètre moyen de deux à six microns dont le protoplasme se colore à l'encre de Chine. La capsule qui entoure ce protoplasme est volumineuse et son épaisseur peut atteindre dix microns et plus. Cette volumineuse capsule qui ne prend pas l'encre de Chine apparaît en clair sur le fond noir de la préparation. Le corps de la levure émet fréquemment des bourgeons mais ne filamente jamais. Cet aspect bourgeonnant et cette capsule sont considérés comme caractéristiques du cryptocoque.

La culture : *Cryptococcus neoformans* pousse sur milieu de Sabouraud ordinaire, à 37°, en 48 heures sous forme de colonies blanc crème, devenant ocrées après une semaine.

L'appartenance au genre *Cryptococcus* est indiquée par le test à l'uréase et l'absence de fermentation des sucres. *Cryptococcus neoformans* est identifié par la mise en évidence de :

- l'utilisation des sucres et des matières azotées en aérobiose
- le pouvoir pathogène chez la souris par inoculation intra cérébrale.

Dans l'observation de Madame M. quinze mois après le début du traitement, on trouvait encore quelques rares cryptocoques à l'examen direct du liquide céphalo-rachidien, puis toutes les recherches faites par la suite furent négatives.

LES PROBLEMES BIOCHIMIQUES

L'étude du liquide céphalo rachidien, réalisée au Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Claude Bernard, au cours de la maladie de Madame M. ... a été très complète. En plus des dosages habituels d'albumine, de sucre, de chlorures ont été réalisés des dosages de la pression partielle d'oxygène dans le liquide céphalo rachidien et dans le sang artériel ainsi que des mesures du pH et de l'acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien.

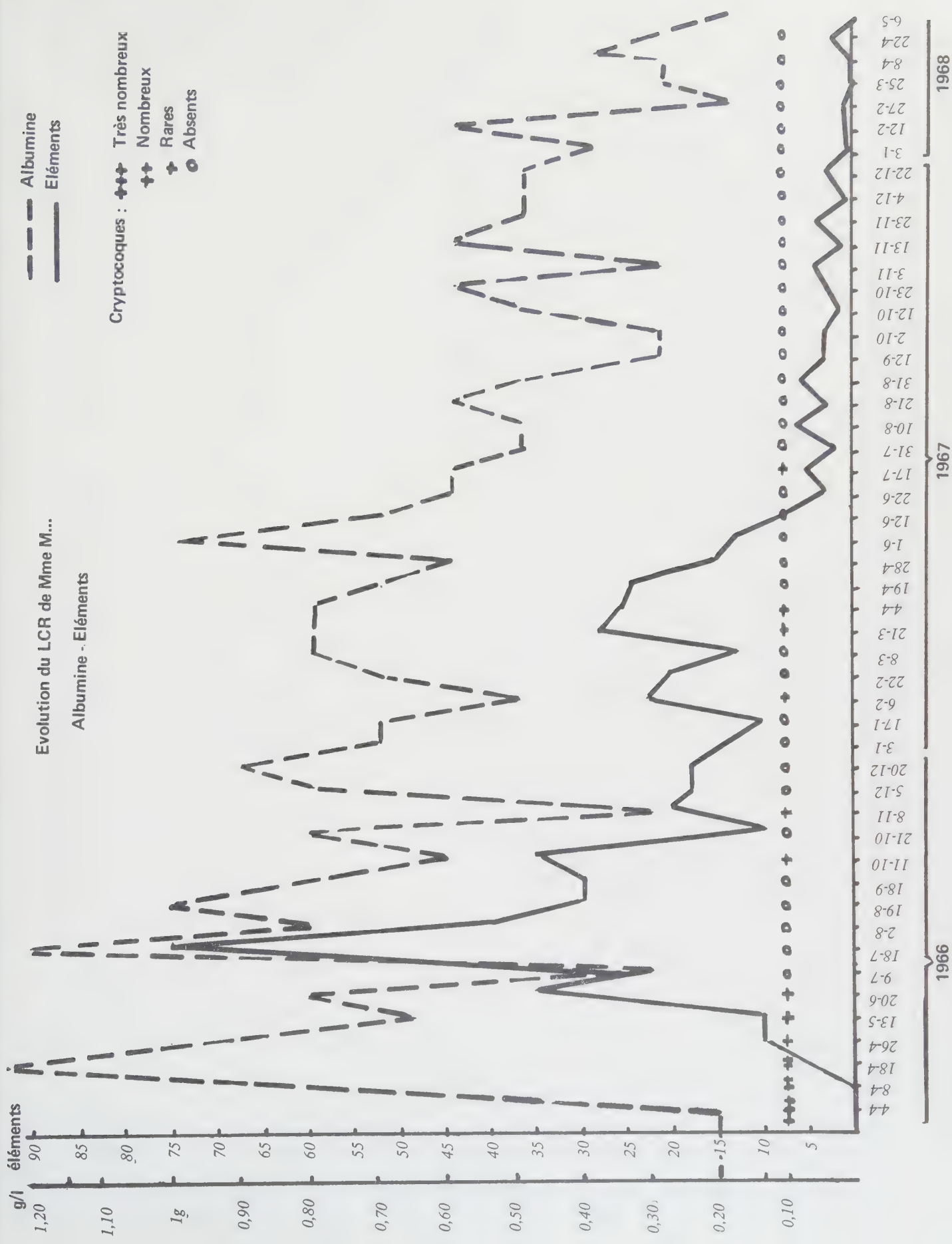
Ces différents dosages ont montré qu'il existait une hyperalbuminorachie avec hypoglycorachie comme cela est habituellement décrit dans les toruloses méningées : cette albuminorachie importante, atteignant 1,40 g/l au début du traitement a progressivement diminué, parallèlement au nombre des éléments pour revenir à des valeurs normales. Parallèlement la glycorachie très abaissée au début, inférieure à 0,10 g/l s'est élevée progressivement pour atteindre 0,50 g/l.

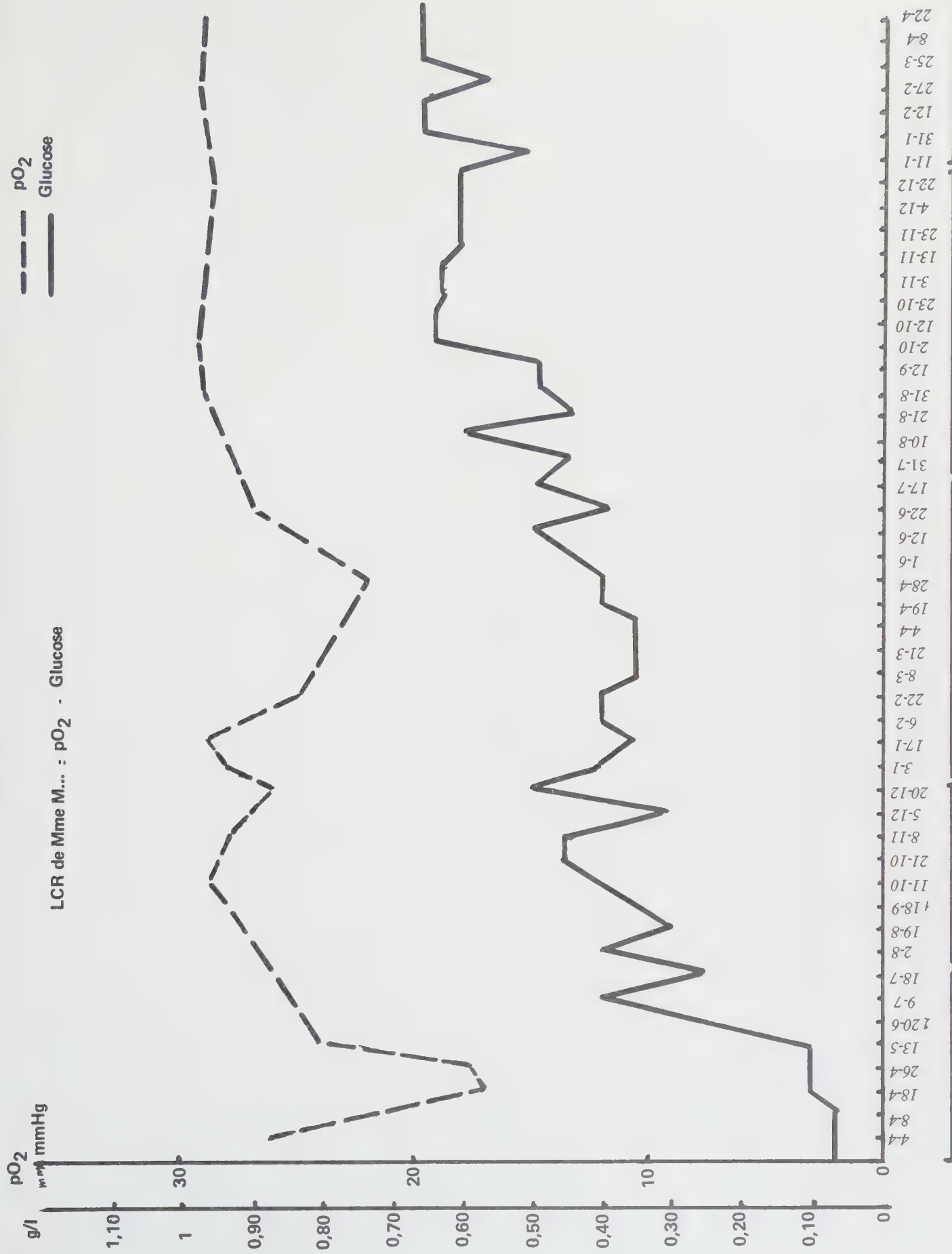
Les autres dosages :

- le pH : les valeurs du pH ont été abaissées au début de l'évolution avec un minimum de 7,23, puis une ascension progressive à amené le pH autour de 7,30 - 7,32 valeur normale.

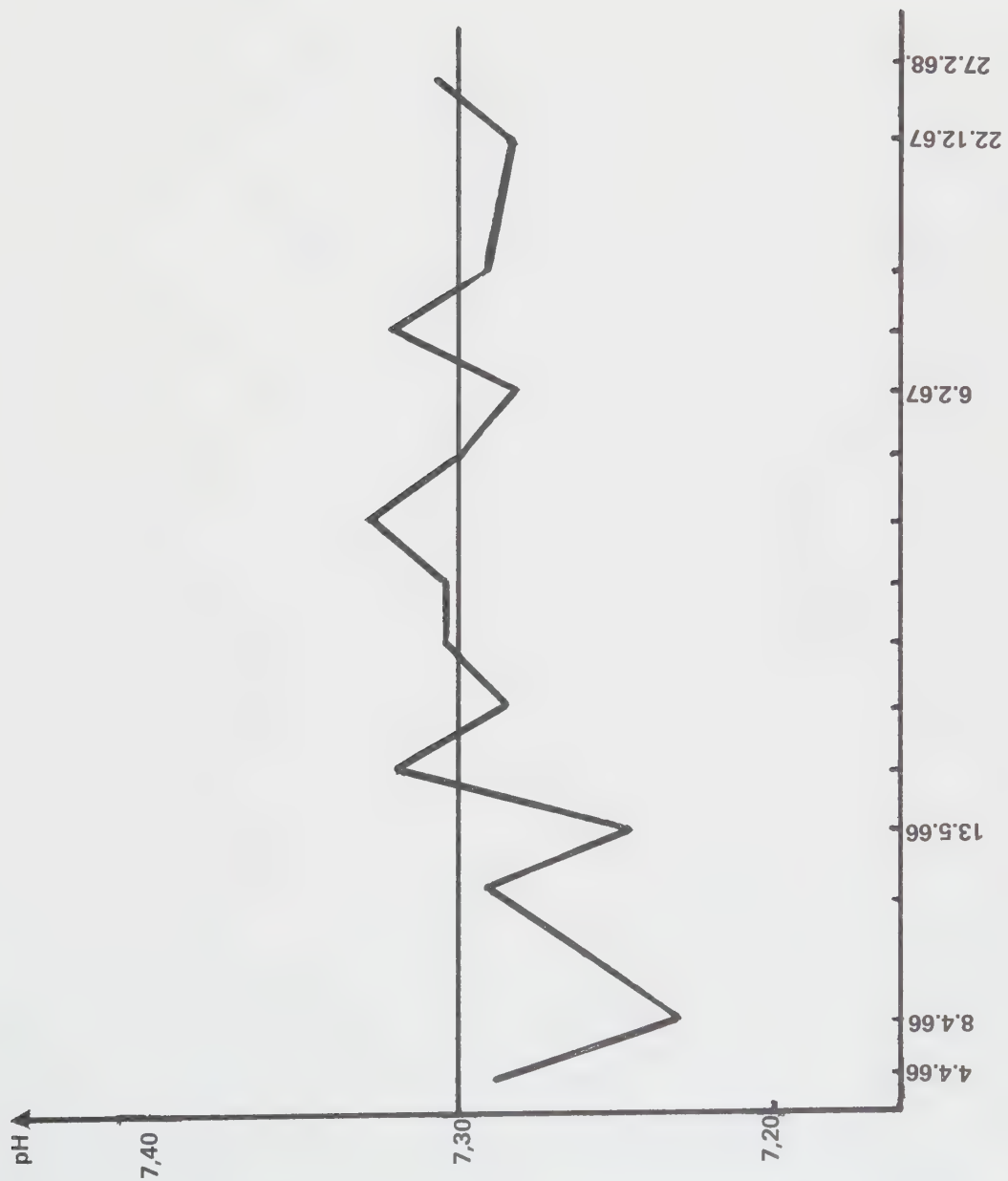
- L'acide lactique : d'abord élevé, dépassant 400 mg/l lors de la phase de pleine évolution, le taux d'acide lactique est revenu peu à peu aux valeurs normales de 190 à 200 mg/l

- Le dosage du chlore a montré au début une chute à 108 milliéquivalents puis une ascension jusqu'à la valeur normale de 125 milliéquivalents par litre.





LCR de Mme M... : pH



- La mesure de la pression partielle de l'oxygène dans le liquide céphalo-rachidien a été effectuée en même temps que l'étude des gaz du sang artériel : La pression partielle d'oxygène du liquide céphalo-rachidien était initialement abaissée à 17 mm Hg (normalement $p_{O_2} \text{ LCR} = 31,6 \pm 1,4 \text{ mm Hg}$) une mesure de la pression partielle dans le sang artériel effectuée simultanément donnait une p_{O_2} de 84 mm Hg.

Au cours de l'évolution la courbe des différentes mesures de la p_{O_2} dans le liquide céphalo-rachidien montre une ascension vers des valeurs normales.

Cet ensemble réalise donc un syndrome biochimique qui se compose d'une acidose de type lactique, d'une baisse du glucose, d'une diminution de la pression partielle d'oxygène, d'une baisse du chlore. Ce syndrome du liquide céphalo-rachidien est identique à celui qui a déjà été observé au cours des méningites à germes figurés et de certaines méningites carcinomateuses.

Dans sa thèse BAZIN a rapporté les perturbations du liquide céphalo-rachidien observées au cours des méningites tuberculeuses :

La pression partielle d'oxygène du liquide céphalo rachidien est abaissée de façon très significative au cours de la méningite tuberculeuse et ceci quel que soit l'état d'oxygénation de sang artériel des malades : il a été constaté que chez certains sujets en hyperoxie du fait d'une ventilation assistée la pression partielle d'oxygène dans le liquide céphalo rachidien était abaissée. On peut donc considérer cet effondrement de la pression partielle d'oxygène dans le liquide céphalo-rachidien comme un fait pathologique directement en rapport avec la méningite tuberculeuse.

	L C R	Sang artériel
Témoins	$31,6 \pm 1,4$	$87,9 \pm 5,2$
Malades méningites γ	$18,9 \pm 2,7$	$84,5 \pm 12,6$

Pression partielle d'oxygène, exprimée en mm Hg dans le liquide céphalo-rachidien et le sang artériel dans deux lots de témoins et de malades atteints de méningite tuberculeuse (Chiffres extraits de la thèse de BAZIN).

Au point de vue évolutif il a été constaté dans l'étude du liquide céphalo-rachidien au cours de l'évolution des méningites tuberculeuses que l'amélioration biochimique allait de pair avec l'amélioration clinique : on assiste à un retour à la normale de la **glycorachie**, à une disparition de l'acidose lactique et dans un dernier temps à une normalisation de l'oxygénation du liquide céphalo-rachidien.

Dans le cas de Madame M. . . . on a observé une ascension progressive et sensiblement parallèle de la pression partielle d'oxygène et de la glyco - rachie tandis que s'abaissaient l'hypercytose et l'albuminorachie .

Ce syndrome biochimique a un double intérêt diagnostique et évolutif.

Au point de vue diagnostique, ce syndrome biochimique se retrouve dans toutes les méningites à germes figurés, dans les méningites carcinomateuses. On ne le retrouve pas dans les méningites virales et ce caractère est intéressant : en effet devant une méningite à liquide clair présentant ce syndrome biochimique, une cause virale étant éliminée, l'orientation étiologique se fera vers une étiologie tuberculeuse avant tout, puis en second lieu vers une étiologie maligne ou mycosique.

Au point de vue évolutif, la normalisation des données biochimiques du liquide céphalo rachidien parallèlement à l'amélioration clinique, si elle n'apporte pas la certitude de la guérison, constitue cependant un élément de pronostic très favorable.

LES ELEMENTS DU PRONOSTIC

Parmi les facteurs dont dépend le cours de la maladie, on peut dégager un certain nombre d'éléments :

1 - L'association à une autre affection. Les hémopathies viennent au premier rang de ces affections : Maladie de Hodgkin, leucoses...

2 - Les traitements antérieurs par les corticoïdes sont reconnus comme un facteur prédisposant.

3 - La gravité de l'affection et la précocité du traitement .

Pour LITTMAN, les formes comateuses, avec graves troubles de la conscience sont particulièrement péjoratives. Le retard ou la précocité du traitement constitue également un élément important du pronostic.

4 - Les localisations associées, non pas tant cutanées que pulmonaires ou hépatiques.

5 - Les éléments biologiques du pronostic reposent sur l'étude du liquide céphalo-rachidien.

6 - Enfin la bonne tolérance du traitement constitue un élément important du pronostic.

LE TRAITEMENT

Le matériel utilisé :

L'amphotéricine B a été isolée en 1955 par GOLD à partir d'un streptomyces du sol vénézuélien elle fait partie du groupe des macrolides polyéniques. Combinée à des sels biliaires comme le désoxycholate de sodium, l'amphotéricine B est soluble dans une solution de sérum glucosé à cinq pour cent. Si sous forme de poudre sèche l'amphotéricine B est stable à 4°, par contre en solution, son activité décroît en 24 heures. Pour cette raison on ne peut conserver les solutions d'amphotéricine plus d'un jour (DROUHET). Cette baisse de l'activité a été récemment attribuée à l'exposition à la lumière. De plus, l'amphotéricine ne doit être utilisée que dans du glucose à cinq pour cent pur, l'addition de sels ou d'autres médicaments pouvant dégrader le produit.

L'amphotéricine B a une action antifongique sur de nombreux champignons pathogènes et saprophytes mais ce sont les champignons des mycoses profondes comme cryptococcus neoformans, histoplasma capsulatum, blastomyces dermatitidis, coccidioides immitis et candida albicans qui sont les plus sensibles. D'après DROUHET la concentration minima inhibitrice in vitro pour cryptococcus neoformans varie entre 0,01 et 3,2 µg/ml suivant les souches, les milieux de culture et le temps d'incubation.

L'administration du médicament :

La voie orale a peu d'intérêt : l'amphotéricine ne franchit pratiquement pas la barrière digestive et son utilisation est réservée au traitement des seules mycoses digestives.

La voie veineuse est la thérapeutique la plus efficace et la plus sûre : au moment de l'utilisation le médicament est dissous dans une solution de glucosé à cinq pour cent. La solution obtenue doit être jaune clair sans aucun précipité. Les perfusions doivent être lentes, cinq cents millilitres en six à huit heures.

On commencera par des doses faibles : 0,1 à 0,2 mg par kilog de poids corporel que l'on augmentera progressivement pour atteindre 1 mg par kilog, dose habituellement utilisée, sans dépasser 1,5 mg par kilog. L'augmentation de dose après chaque perfusion bien tolérée ne doit pas dépasser cinq milligrammes. En cas d'accident, il faut lors de la perfusion suivante soit répéter la même dose, soit la réduire.

Il faut tenir compte du fait que l'élimination de l'amphotéricine est assez lente et que la concentration sanguine se maintient à un niveau thérapeutique pendant 48 heures et plus : Les concentrations sanguines atteignent 3 à 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ immédiatement après la perfusion, 1 et 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ après 24 heures et environ 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ après 48 heures. La lenteur de l'élimination de l'amphotéricine B permet donc l'espacement des perfusions afin de diminuer le risque toxique dû à l'accumulation du produit.

Le traitement de Madame M... a été emené suivant cette méthode: La dose de départ était de cinq milligrammes d'amphotéricine par vingt quatre heures pour un poids corporel de 45,600 kg. Cette dose a été quotidiennement augmentée de 5 mg jusqu'à la dose journalière de 30 mg, à partir de laquelle les perfusions ont été espacées, à raison d'une perfusion tous les quatre jours, ceci tout en augmentant de cinq en cinq milligrammes, jusqu'à 50 mg par perfusion, soit une dose de 1 mg/kg qui n'a pas été dépassée. Puis à mesure que l'état de la malade s'améliorait et que le LCR se normalisait, les perfusions ont été progressivement espacées : une perfusion de 50 mg tous les six jours puis tous les huit jours puis tous les douze jours et enfin tous les quinze jours.

Depuis le 16 mars 1967 Madame M... dont le bon état général a permis le retour à son domicile est admise dans le service tous les quinze jours pendant 48 heures pour recevoir une perfusion d'amphotéricine et pour que soient effectués les prélèvements de liquide céphalorachidien et l'injection intra rachidienne. Au début du mois de juillet 68, la malade avait reçu la

dose totale de 5,300 g d'amphotéricine en perfusion depuis le début du traitement.

D O S E S		RYTHME DES PERFUSIONS
Doses quotidiennes	4-4-66 = 5 mg 5-4-66 = 5 mg 6-4-66 = 10 mg 7-4-66 = 15 mg 8-4-66 = 20 mg 10-4-66 = 25 mg 12-4-66 = 30 mg	1 par jour
Doses totales	21-6-66 = 1 g 20-12-66 = 3 g 16-3-67 = 3,350 g 31-7-67 = 4 g 5-7-68 = 5,300 g	1 perfusion de 50 mg tous les 3 j. 1 perfusion de 50 mg par semaine 1 perfusion de 50 mg par semaine 1 perfusion de 50 mg tous les 10 j. 1 perfusion de 50 mg tous les 15 j.

L'emploi de l'amphotéricine suscite chez les malades un certain nombre de réactions immédiates et secondaires :

Les réactions immédiates :

Elles s'observent chez la plupart des malades et sont toujours du même type : il s'agit essentiellement d'un clocher thermique à 39°, 40° avec frissons et céphalées intenses. Des troubles digestifs peuvent venir s'y adjoindre. Une prémédication administrée au patient avant la perfusion permet de limiter l'importance de ces manifestations : on peut utiliser l'acide acétylsalicylique, la prométhazine, la péthidine, les corticoïdes. Dans certains cas, rares semble-t-il, ces réactions ont pu être extrêmement intenses : hyperthermie, collapsus cardio-vasculaire.

Les réactions secondaires :

- Les thromboses veineuses au point d'injection sont à éviter en chargeant régulièrement le lieu de la perfusion.

- Des accidents neurologiques peuvent survenir, à type de crises convulsives généralisées.

- CARNECCHIA et KURTZE, dans une observation de 1960, rapportent un cas d'hépatite toxique survenue après administration d'amphotéricine B par perfusion : En un an le malade avait reçu quatre cures d'amphotéricine représentant une dose totale de 4,82 g. Brutalement l'état du malade s'est aggravé au cours de la quatrième cure avec à l'examen : température à 39°5, vomissements, urines foncées, gros foie mou. Le malade meurt alors que trois jours auparavant les tests hépatiques, l'urée sanguine et les urines étaient normaux.

La vérification anatomique a montré qu'il s'agissait d'une dégénérescence hépatique étendue du genre toxique. Il faut dire que cette observation est tout à fait exceptionnelle.

- L'anémie parfois observée serait due à une "inactivité" réversible de la moelle osseuse (BRANDIES et collaborateurs).

- La véritable toxicité de l'amphotéricine est une toxicité rénale, et la surveillance de la fonction rénale est essentielle au cours d'un traitement par l'amphotéricine B.

Il semble que l'importance de l'atteinte rénale soit proportionnelle à la dose totale reçue d'une part et à la posologie d'autre part : les doses dépassant 1 mg par kilog de poids corporel paraissent être responsables de manifestations rénales plus fréquentes.

Les variantes de l'atteinte rénale vont de l'azotémie modérée et réversible avec l'arrêt momentané du traitement à la néphropathie irréversible. Selon la gravité de l'atteinte rénale on observe l'élévation de l'urée sanguine, la chute des clearances, une protéinurie, une hématurie microscopique; des troubles électrolytiques peuvent venir s'y associer : il s'agit

d'une hypokaliémie avec hyperkaliurie et hypernatriurie, parfois d'hypomagnésémie (BUTLER).

Dans le cas de Madame M. ... le traitement a été dans l'ensemble bien supporté au point de vue rénal : dès le début du traitement, au dixième jour a été observée une élévation de l'urée sanguine à 1,05 g/l avec urée urinaire à 18 g/litre ; l'interruption momentanée des perfusions a permis le retour à une azotémie à 0,75 g/l puis à 0,45 g/l dans les jours suivants. Le rythme des perfusions a ensuite été réglé sur les données du dosage de l'urée sanguine : dès que l'azotémie s'élevait les perfusions étaient interrompues ou espacées.

Le 30 septembre 66, après 6 mois de traitement et une dose totale de 2,50 g. d'amphotéricine B, l'exploration de la fonction rénale de la malade montrait que le culot urinaire et le compte d'Addis étaient normaux, les clearances de l'urée et de la créatinine étaient normales, l'urographie intra-veineuse était normale.

Le 20 février 1967, alors que la dose totale atteint 3,400 grammes apparaissent des oedèmes des chevilles blancs, mous, indolores, bilatéraux mais peu importants. Deux jours auparavant l'urée sanguine atteignait 0,75 g/l mais l'urée urinaire était abaissée à 8,50 g/l.

Les examens complémentaires pratiqués le 22.2.67 montrent :

- culot urinaire : cytologie normale, culture stérile,
- recherche de streptocoque hémolytique par prélèvement de gorge : négative,
- compte d'Addis : 200 leucocytes/minute . Pas d'hématies.

Ces oedèmes disparaissent très rapidement et l'urée sanguine et l'urée urinaire reprennent des valeurs normales.

Par la suite aucune altération de la fonction rénale n'a été observée, le traitement étant poursuivi à raison d'une perfusion toutes les deux semaines.

La conduite du traitement se trouve donc devant deux impératifs : d'une part assurer l'efficacité par une posologie suffisante, d'autre part ajuster le rythme des perfusions en tenant compte des bilans rénaux de manière à maintenir le taux d'urée sanguine dans les limites convenables.

Le voie rachidienne : elle est indiquée en association avec les perfusions veineuses car l'amphotéricine B administrée par voie veineuse diffuse peu dans le liquide céphalo-rachidien. Il faut insister sur le fait que l'amphotéricine B n'ayant aucune activité anti bactérienne, une asepsie rigoureuse doit être observée lors des administrations intra rachidiennes.

La dose administrée est de 0,5 mg à raison de une à deux injections par semaine. Les injections sont fréquemment suivies de céphalées, d'hyperthermie et de phénomènes parétiques transitoires. Une prémédication permet d'atténuer ces réactions.

Dans l'observation de Madame M. l'absence d'amélioration des signes neurologiques après le début du traitement par perfusion a conduit à y associer rapidement des injections intra rachidiennes d'amphotéricine B qui ont permis une disparition assez rapide des signes méningés. Ces injections intra rachidiennes d'abord administrées au rythme d'une à deux par semaine ont été ensuite espacées, à raison d'une tous les dix jours puis tous les quinze jours.

Le problème de la durée du traitement :

Madame M. ... a reçu en 27 mois, du 4. 4. 66 au 5. 7. 68, 5,300 g d'amphotéricine B en perfusion et 30 mg en injections intra-rachidiennes. Ce traitement n'est pas interrompu actuellement.

Les observations consultées dans la littérature mondiale présentent des traitements de durées très variables mais inférieures à celle du traitement de Madame M. ... La durée du traitement est fonction d'une part de l'évolution plus ou moins prolongée de la maladie et d'autre part de la fréquence des rechutes.

Dans le cas de Madame M. ... l'évolution a été prolongée puisque quinze mois après le début du traitement on retrouvait encore de rares cryptococques à l'examen du liquide céphalo-rachidien. Les examens du liquide ont révélé des anomalies biochimiques pendant une durée plus longue encore. Enfin, étant donné la bonne tolérance de la thérapeutique sur le plan rénal, il paraît justifié de poursuivre ce traitement encore quelque temps pour atteindre

une durée totale de trois ans environ, à la suite de quoi le traitement sera interrompu et suivi d'une surveillance rigoureuse pendant un an, par des ponctions lombaires de contrôle.

oOo

CONCLUSIONS

Cette observation est caractérisée par trois particularités que nous rappellerons brièvement :

En premier lieu un problème diagnostique inhabituel : le diagnostic de torulose méningée présente les plus grandes difficultés avant l'isolement de la levure dans le liquide céphalo-rachidien. Le diagnostic initialement porté est habituellement celui de méningite tuberculeuse. Dans l'observation de Madame M... le diagnostic qui fut évoqué fut celui de sarcofodose méningée en faveur duquel militaient la notion d'adénopathies chroniques et la négativité des réactions cutanées à la tuberculine.

En second lieu l'étude biochimique très complète du liquide céphalo-rachidien a permis d'individualiser dans la torulose méningée le syndrome biochimique fait d'une acidose de type lactique, d'une hypoglycorachie, d'une diminution de la pression partielle de l'oxygène et d'une baisse du chlore. Ce syndrome biochimique non spécifique avait déjà été observé surtout au cours des méningites tuberculeuses et des méningites à germes figurés, mais à notre connaissance n'avait pas encore été observé au cours de l'évolution favorable d'une torulose méningée. Il est en tous points semblable à celui que l'on observe au cours de la méningite tuberculeuse. Son évolution au cours du traitement constitue un élément important du pronostic.

En troisième lieu le traitement au long cours administré chez cette malade montre que l'amphotéricine B peut chez certains patients être bien tolérée sur le plan rénal et que l'on peut atteindre des doses totales élevées sous réserve d'une surveillance rigoureuse de la fonction rénale. La diffi-

culté réside dans un ajustement du traitement en fonction de la tolérance rénale tout en veillant au maintien d'une concentration humorale efficace de l'antibiotique. En l'absence de complications d'origine thérapeutique, ce traitement au long cours paraît justifié en raison de la fréquence des rechutes survenant dans environ cinquante pour cent des cas.

L'amphotéricine B a considérablement modifié le pronostic de la torulose méningée, autrefois constamment fatale, puisque en dehors des cas défavorables liés au terrain (hémopathies malignes) la guérison est obtenue dans soixante quinze pour cent des cas.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. VIC-DUPONT

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ACAR J.F. et SICARD D.

Chimiothérapie des mycoses profondes.
R.P. Tome XVIII N° 19.

AITKEN G.W., SYMONDS E.M.

Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with amphotericin B.
A case report.
J. Obst. et gynaec. Brit. Common 69 : 677-9, Aug. 62

APPEL BAUM, SHTOKALKO.

Cryptococcus méningitis arrested with amphotericin B.
Ann. Int. Med. 47 = 346-51 1957.

BARRASH M.J., FORT M.

Amphotericin B therapy in torula meningitis.
AMA. Arch. Int. Med. 106 : 271-4 Aug. 60

BAZIN C.

Contribution à l'étude de la méningite tuberculeuse de l'adulte.
Problèmes diagnostiques (Thèse Paris 1967).

BENNINGTON J.

Increased susceptibility to cryptococcosis following steroid
therapy.
DIS. CHEST 45 : 262-3 Mars 64.

BERNARD L.A., OWENS J.C.

Isolated cryptococcosis associated with Boeck's sarcoid. Report
of a case treated with amphotericin B.
AMA Arch. Int. Med. 106 : 101-11, July 60.

BUTLER W.T.

Pharmacology, toxicity and therapeutic usefulness of amphotericin B.

JAMA 195 : 371-5 jan. 66

CARNECCHIA B.M., KURTZKE J.F.,

Fatal toxic reaction amphotericin B in cryptococcal meningo encephalitis.

Ann. Int. Med. 53 : 1027-36 Nov. 60.

DEMASSIEUX J.L., GRASSET A., MOLLARET H., BEJOT J.

Septicémie à cryptococcus néoformans

Presse Médicale 71 : 1297-9 Mai 63.

DESPEIGNE J.

Diagnostic de laboratoire de la cryptococcose méningée.

LYON MED. 212 : 1079-87 15 nov. 64.

DROUHET E., MARTIN L.

Cryptococcose cutanée et osseuse chez une diabétique âgée.

Traitement par l'amphotericine B.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 69 : 25-9 jan 62.

DROUHET E.,

Thérapeutique de la cryptococcose

Ann. Soc. Bel. Med. Trop. 44 : 673-89 1964.

DROUHET E., MARTIN L., BRUMPT L., DEBRAY J.,

Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée à une réticulose maligne.

Presse Médicale 69 : 1983-6 Oct. 61.

DROUHET E., SEGRETAI

Phénomènes d'immunité dans les mycoses.

Path. biol. 8 : 289-290 1960.

DROUHET E., SEGRETAI, AUBERT,

Action de l'amphotericine B dans les mycoses profondes.

Semaine thérapeutique Fev. 61 n° 2 : 101-121.

FITZ PATRICK M.J., POSER C.M.

The management of cryptococcal meningitis

AMA Arch. Int. Med. 106 : 261-70 Aug. 60.

LITTMAN M. L.

Cryptococcosis. Current concepts and therapy.
American J. Med. 27 : 976-98. Dec. 59.

Mc MATH W. F., HUSSAIN K. K.

Cryptococcal meningitis
Brit. Med. J. 5244 : 91-3 Jul. 61.

SEABURY, DASCOMB.

Experience with amphotericin B
Ann. NY Acad. Sc. 89 : 202-220. 1960.

SHIELD'S L. H.

Disseminated cryptococcosis producing a sarcoïd type reaction,
Report of a case treated with amphotericin B.
AMA Arch. Int. Med. 104 : 763-70 Nov. 59

SEELIGER H. P. R.

Les phénomènes d'immunité dans les cryptococcoses.
Path. biol. 1960 8 : 297. 306.

VIALA J. J.

Cryptococcose cerebro meningée et hemopathie maligne
Lyon Med. 212 : 1059-77 Nov. 64.

YONGUI-MASSOK M.,

L'amphotericine B dans le traitement de la cryptococcose cerebro méningée. (Thèse Lyon 1963).

YOURASSOWSKI E.,

Méningo encephalite cryptococcique associée à une maladie de Hodgkin.
ACTA. CLIN. BEL. 17 : 334-50 1962.



